

# PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ARUGA, Mitsuyuki  
Kyodo Building  
3-6, Nihonbashiningyocho 1-chome  
Chuo-ku  
Tokyo 103-0013  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 22 July 1999 (22.07.99)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference FP-DS-0040			
International application No. PCT/JP99/00083	International filing date (day/month/year) 13 January 1999 (13.01.99)	Priority date (day/month/year) 14 January 1998 (14.01.98)	
Applicant DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU,CN,EP,IL,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CU,CZ,DE,DK,EA,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,  
ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,  
SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZW  
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
22 July 1999 (22.07.99) under No. WO 99/36097

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ARUGA, Mitsuyuki  
Kyodo Building  
3-6, Nihonbashiningyocho 1-chome  
Chuo-ku  
Tokyo 103-0013  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 08 March 1999 (08.03.99)	
Applicant's or agent's file reference FP-DS-0040	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP99/00083	International filing date (day/month/year) 13 January 1999 (13.01.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 14 January 1998 (14.01.98)
Applicant DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
14 Janu 1998 (14.01.98)	10/5610	JP	05 Marc 1999 (05.03.99)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  V. Addor <i>V. Addor</i>  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K47/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 9-48726, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18. 02. 97) (Family: none)	1-5
A	JP, 8-310969, A (Lion Corp.), 26 November, 1996 (26. 11. 96) (Family: none)	1-5
A	JP, 5-221853, A (Lion Corp.), 31 August, 1993 (31. 08. 93) (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
1 March, 1999 (01. 03. 99)

Date of mailing of the international search report  
9 March, 1999 (09. 03. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 13 August 1999 (13.08.99)	
<b>International application No.</b> PCT/JP99/00083	<b>Applicant's or agent's file reference</b> FP-DS-0040
<b>International filing date (day/month/year)</b> 13 January 1999 (13.01.99)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 14 January 1998 (14.01.98)
<b>Applicant</b> MURAKAMI, Toshio et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

27 July 1999 (27.07.99)

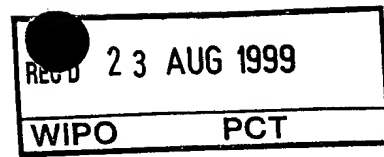
☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b>  Antonia Muller  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

19  
T

特 許 協 力 条 約




PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 FP-DS-0040	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/00083	国際出願日 (日.月.年) 13.01.99	優先日 (日.月.年) 14.01.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>6</sup> A61K47/26		
出願人 (氏名又は名称) 第一製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.07.99	国際予備審査報告を作成した日 06.08.99	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  弘 實 謙 二 	4 P   7433
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1 - 5	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1 - 5	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1 - 5	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 1 - 5 は国際調査報告に引用されたいずれの文献にも記載されておらず当業者において自明な事項でもない。

PCT

EP

US

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)

〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 FP-DS-0040	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/00083	国際出願日 (日.月.年) 13.01.99	優先日 (日.月.年) 14.01.98
出願人(氏名又は名称) 第一製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K47/26

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K47/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 9-48726, A (田辺製薬株式会社), 18.2月.1997 (18.02.97) & (ファミリーなし)	1-5
A	J P, 8-310969, A (ライオン株式会社), 26.11月.1996 (26.11.96) & (ファミリーなし)	1-5
A	J P, 5-221853, A (ライオン株式会社), 31.8月.1993 (31.08.93) & (ファミリーなし)	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.03.99

国際調査報告の発送日

09.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 貴 謙二



4 C

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

127 1623  
Translation  
09581549  
16C1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FP-DS-0040	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/00083	International filing date (day/month/year) 13 January 1999 (13.01.99)	Priority date (day/month/year) 14 January 1998 (14.01.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/26		<b>RECEIVED</b> DEC 11 2001 TECHNICAL 160022900
Applicant DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 July 1999 (27.07.99)	Date of completion of this report 06 August 1999 (06.08.1999)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/00083

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP 99/00083

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-5	<b>YES</b>
	Claims		<b>NO</b>
Inventive step (IS)	Claims	1-5	<b>YES</b>
	Claims		<b>NO</b>
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5	<b>YES</b>
	Claims		<b>NO</b>

**2. Citations and explanations**

Claims 1-5 are not disclosed in any of the documents cited in the international search report, and are not obvious to a person skilled in the art.

10



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 47/26</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/36097</p> <p>(43) 国際公開日 1999年7月22日(22.07.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00083</p> <p>(22) 国際出願日 1999年1月13日(13.01.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/5610 1998年1月14日(14.01.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 村上敏男(MURAKAMI, Toshio)[JP/JP] ✓ 井 紀孝(II, Noritaka)[JP/JP] ✓ 櫻井裕之(SAKURAI, Hiroyuki)[JP/JP] ✓ 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロアジア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: DISINTEGRATING AGENT ✓</p> <p>(54)発明の名称 崩壊剤</p> <p>(57) Abstract A disintegrating agent comprising a substance which is solid at room temperature and has a water solubility of 30 wt.% or above at 37 °C and of which the aqueous solution has a viscosity of 50 mPa.s or less at 37 °C.</p>		

(57)要約

本発明は、室温で固体であり、37℃における水に対する溶解度が30重量%以上で、かつ、37℃における飽和水溶液の粘度が50 mPa・s以下である物質を含有する崩壊剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェコ

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮

LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴィエトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## 崩 壊 剤

## 技術分野

本発明は、医薬品や健康食品などの分野で用いられる固形製剤の崩壊剤に関する。

## 背景技術

経口投与される医薬品や健康食品などは、投与後、消化器官に到達して、医薬品や健康食品に含まれる薬効成分や栄養成分が吸収され、生体内に分布して効果が発揮されるものである。経口投与の剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤等が挙げられる。これらは、さらに体内での薬効成分や栄養成分の吸収性を向上させるための手段や服用性の向上を狙いとした工夫を行うことが多い。

製剤の崩壊性が良くないと消化管内での薬効成分等の溶出が十分でなく、それに伴い吸収性が低下する場合がある。そこで、崩壊性を向上させる方法として、製剤に水膨潤性の崩壊剤を配合することが行われている。水膨潤性の崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウムなどが良く用いられている。

これら水膨潤性の崩壊剤は、水には不溶であるが、吸湿や水との接触によって体積膨張を生じるという特性を有する。このため、錠剤などの固形製剤に配合する場合には、吸湿による製剤の体積膨張や錠剤の硬度低下などを考慮して製剤設計する必要がある。特に、フィルムコーティング錠や糖衣錠では素錠中に水膨潤性の崩壊剤を多く配合すると、経時的な吸湿によって、フィルムコーティング層や糖衣層のヒビ割れ、破裂などが生じる問題がある。また、セルロース類などは、



粒子径が比較的大きい繊維状の物質であるため、服用時に口腔内でザラツキ感を生じ易く、服用感が悪くなるという欠点がある。特に、口腔内で速やかに崩壊又は溶解する成形物や顆粒剤、散剤ではこの影響が大きい。

固形製剤の崩壊性を改善する工夫として、上述の水膨潤性の崩壊剤の配合が一般的であるが、水に対する親和性（ぬれ性の改善）を高めるために、界面活性剤などを添加する方法も知られている。しかしながら、界面活性剤は安全性に問題があり、好ましい添加物ではない。

本発明は、吸湿等により、製剤の安定性が経時的に悪くなる水膨潤性の崩壊剤に代わる、前記欠点が改善された新たな崩壊剤を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

本発明者らは、鋭意検討した結果、室温で固体で、 $37^{\circ}\text{C}$ における水に対する溶解度が30重量%以上で、かつ、 $37^{\circ}\text{C}$ における飽和水溶液の粘度が $50\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である物質が新たな崩壊剤として利用できることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、室温で固体であり、 $37^{\circ}\text{C}$ における水に対する溶解度が30重量%以上で、かつ、 $37^{\circ}\text{C}$ における飽和水溶液の粘度が $50\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である物質を含有する崩壊剤、およびこの崩壊剤を含有する固形製剤を提供するものである。

#### 図面の簡単な説明

図1は、実施例1-1～1-3および比較例1における、崩壊時間と硬度の関係を示す図である。図2は、実施例2および比較例2-1、2-2における、崩壊時間と硬度の関係を示す図である。図3は、実施例3および比較例3-1、3-2における、崩壊時間と硬度の関係を示す図である。

### 発明を実施するための最良の形態

室温で固体であり、 $37^{\circ}\text{C}$ における水に対する溶解度が30重量%以上で、かつ、 $37^{\circ}\text{C}$ における飽和水溶液の粘度が $50\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である物質を含有する崩壊剤を、本発明の崩壊剤という。本発明において、室温とは $1\sim 30^{\circ}\text{C}$ を意味するが、本発明の崩壊剤としては、 $30^{\circ}\text{C}$ で固体であるものが好ましい。

本発明の崩壊剤を固形製剤に配合すると、本発明の崩壊剤の水に対する溶解度が大きく、また、水への溶解速度が速く、かつ、飽和水溶液の粘度が低いため、固形製剤中への水の浸透性が良くなり、崩壊剤の溶解に伴って、固形製剤は崩壊又は溶解するものと考えられる。また、吸湿や水との接触により体積膨張を伴わないため、固形製剤が経時的に安定である。

本発明の崩壊剤としては、例えば、エリスリトール、トレハロース、キシリトール、マルトース、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムおよびリン酸二カリウム等を挙げることができ、このうち特に、エリスリトール、トレハロース、キシリトールおよびマルトースが好ましい。これらの崩壊剤は、いずれか1種を用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

エリスリトールは、ブドウ糖発酵甘味料で、4価の糖アルコールであり、融点 $119^{\circ}\text{C}$ の白色の結晶性粉末で、水に溶解易く、溶解熱 $-42.9\text{ cal/g}$ で冷感を有し、吸湿性がなく、砂糖の70～80%の甘味度を有する甘味剤である。トレハロース( $\alpha$ ,  $\alpha$ -トレハロース)は、融点 $97^{\circ}\text{C}$ の白色結晶性粉末で、水に溶解易く、吸湿性がなく(2含水結晶)、砂糖の約45%の甘味度を有する甘味剤である。キシリトールは、5価の糖アルコールであり、融点 $93\sim 95^{\circ}\text{C}$ の白色結晶性粉末で、水に極めて溶解易く、溶解熱 $-35\text{ cal/g}$ で冷感を有し、吸湿性はややあり、砂糖と同程度の甘味度を有する甘味剤である。マルトースは、ブドウ糖二分子からなる二糖類で、融点は無水物が $155^{\circ}\text{C}$ 以上で、含水物が $120\sim 130^{\circ}\text{C}$ の白色結晶性粉末で、水に極めて溶解易く、砂糖の約33%の甘味度を有する甘味剤である。

本発明の崩壊剤の配合量は、固形製剤の全重量に対して、5～99重量%の範囲が適当であるが、より好ましくは10～99重量%、さらに好ましくは20～99重量%である。5重量%未満では、崩壊又は溶解改善作用が低下し、固形製剤の崩壊性又は溶解性が劣る。

エリスリトール、トレハロース、キシリトールおよびマルトースなどは、賦形剤としても使用できることから、これらは多量に配合しても何ら支障はなく、むしろ多い程、崩壊又は溶解改善作用が向上する。ただし、エリスリトールを錠剤に配合する場合は、エリスリトールを多く配合すると成形性が悪くなり、錠剤の硬度が高くなれないという問題が生じるため、80重量%以下が適当である。

本発明の崩壊剤は、固形製剤の崩壊性又は溶解性を改善する効果があり、特にフィルムコーティング錠や糖衣錠の素錠の崩壊性を改善するのに適している。例えば、エリスリトールは吸湿性がなく、膨潤性もないため、素錠に多く配合しても経時的な吸湿によるフィルムコーティング錠や糖衣錠のヒビ割れ、破裂などが生じない。また、従来から使用されている低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の水膨潤性の崩壊剤とエリスリトールとを併用することによって、従来の水膨潤性の崩壊剤の配合量を減じることができる。したがって、製剤の小型化も可能である。

また、本発明の崩壊剤は、口腔内で速やかに崩壊又は溶解する成形物、チュアブル錠、顆粒剤、散剤等に配合するのが効果的である。すなわち、従来から使用されている低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類などと異なると、本発明の崩壊剤は繊維状の物質ではないため、口腔内でのザラツキ感がなく、また速やかに溶解するため、服用性の優れた固形製剤とすることができる。

本発明において、固形製剤の剤形は特に限定されるものではない。剤形としては、例えば、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤および丸剤等を挙げることができる。錠剤には、チュアブル錠、発泡錠や口腔内で速やかに溶解、崩壊し、水なしでも服用できる成形物等を挙げることができる。また、顆粒剤、散

剤には用時溶解して用いるドライシロップ剤を含み、また口腔内で速やかに溶解、崩壊し、水なしでも服用できる粒状物をも含む。

本発明の崩壊剤は、医薬品や健康食品などに配合することができる。これら医薬品や健康食品に含まれる薬効成分や栄養成分などには、特に制限はなく、用途に応じて配合することができる。これらの成分は、粉末状、結晶状、油状、溶液状など何れの形状のものでも良い。

医薬品や健康食品に含まれる成分としては、例えば、ビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>（塩酸チアミンなど）、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC（アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンD、ビタミンE、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、パンテチン、イプシロンアミノカプロン酸、トラネキサム酸、ガンマアミノ酪酸、塩化カルプロニウム、塩酸プロカインアミド、酒石酸アリメマジン、イソニアジド、塩酸ピルジカイニド、塩酸チクロピジン、マレイン酸シネパジド、スルピリン、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、シメチジン、ファモチジン、カフェイン、オフロキサシン、レボフロキサシン、ナリジクス酸、カルベジロール、スルファジメトキシシン、レセルピン、塩酸ロフェブラミン、マロチラート、バクロフェン、プロブコール、スルファモノメトキシシン、レボドパ、チミペロン、塩酸セトラキサート、フロプロピオン、ブトララジン、オキシペルチン、エピリゾール等を挙げることができる。薬効成分や栄養成分は、固形製剤に1種又は2種以上が配合されていてもよい。

本発明の崩壊剤を含む固形製剤には、本発明の崩壊剤の効果（崩壊時間の短縮、経時安定性の向上など）に支障のないかぎり、一般に用いられる種々の製剤添加物の適量をさらに含んでも良い。製剤添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、甘味剤、矯味剤等を挙げることができる。以下に、これらの具体例を挙げる。

賦形剤としては、乳糖、白糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、

マクロゴール、粉末還元麦芽糖水アメ、還元乳糖などの水溶性賦形剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、含水二酸化ケイ素、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウムなどの水不溶性賦形剤を挙げることができる。

崩壊剤としては、部分アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどのデンプン類、結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロースなどのセルロース類、アルギン酸、グアガム、カゼインホルムアミド、ペクチン、イオン交換樹脂、架橋ポリビニルピロリドンなどの高分子化合物、ベントナイト（コロイド性含水ケイ酸アルミニウム）、ビーガム（ケイ酸マグネシウムとケイ酸アルミニウムの混合物）などの無機物質類等を挙げることができる。

結合剤としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル等を挙げることができる。

着色剤としては、食用黄色5号色素、食用赤色2号色素、食用青色2号色素、食用レーキ色素、黄色三二酸化鉄、酸化チタン等を挙げることができる。

甘味剤としては、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム等を挙げることができる。

矯味剤としては、L-メントール、カンフル、ハッカ、L-グルタミン酸ナトリウム、イノシン酸二ナトリウム、塩化マグネシウム等を挙げることができる。

これらの製剤添加物は、固形製剤の製造に際して、適宜適当な工程で添加すれ

ばよい。

本発明の崩壊剤を含む固形製剤は、公知の固形製剤の製造方法により製することができる。例えば、造粒方法としては、流動層造粒法、攪拌造粒法、転動流動層造粒法、押し出し造粒法、噴霧造粒法及び破碎造粒法等を用いることができる。

以下に、流動層造粒法を用いた製造方法の一例を説明する。

薬効成分および／または栄養成分に、エリスリトール、所望により乳糖、トウモロコシデンプン等の賦形剤を加え、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール等の結合剤の水溶液を用いて流動層造粒乾燥機で造粒し、所望によりアスパルテーム等の甘味剤を加えて、混合機で混合し、顆粒剤、散剤または細粒剤とすればよい。また、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤を必要量添加して、混合した後、常法により打錠機で打錠し、錠剤やチュアブル錠とすることもできる。

## 実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

### <試験方法>

本発明を詳細に説明するため、下記のような試験を実施した。

#### (1) 水に対する溶解度の測定

37℃における、各試料の飽和水溶液を調製した後、メンブランフィルターでろ過し、ろ液の一定量の重量を正確に秤り、凍結乾燥法により乾燥し、水分量を求め算出した。

#### (2) 飽和水溶液の粘度測定

37℃における、各試料の飽和水溶液を調製した後、メンブランフィルターでろ過し、ろ液を用いて、B型粘度計で37℃における粘度を測定した。

#### (3) 錠剤硬度

錠剤硬度計〔フロイント産業（株）：シュロイニゲル錠剤硬度計〕を用いて、直径方向の硬度を測定した。試験は5錠について行い、その平均値を示す。

#### （４）崩壊試験

日本薬局方第13改正崩壊試験法の錠剤に従い、補助盤を用いずに測定した〔富山産業（株）：崩壊試験器〕。試験は6錠について行い、その平均値を示す。

#### （５）口腔内崩壊試験

健康な成人男子3名の口腔内の唾液（水を含まず）で、錠剤が完全に崩壊するまでの時間を測定した。

#### （６）打錠圧力

打錠圧力を計測し、杵当たりの平均打錠圧（kg/杵）を示す。

#### （７）吸湿増量

吸湿前後の重量を測定し、吸湿増量（％）を算出した。

#### （８）体積膨張率

吸湿前後の錠剤の体積を測定し、体積膨張率（％）を算出した。

#### 試験例1

試験例1として、エリスリトール、トレハロース、キシリトール、マルトース、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムを用いて、37℃における飽和溶解度及び飽和水溶液の粘度を測定した。また、参考例1として、乳糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、還元麦芽糖水アメ、還元乳糖、ブドウ糖、白糖について、試験例1と同様に飽和溶解度及び飽和水溶液の粘度を測定した。結果を表1に示す。

表 1

	試 料	溶解度 (37℃) W/V%	粘度 (37℃) mP・s
試験例 1	エリスリトール	4 5	3. 5
	トレハロース	5 0	1 1
	キシリトール	7 4	3 7
	マルトース	4 6	3 8
	酢酸カリウム	7 6	3 0
	酢酸ナトリウム	3 8	5. 2
	クエン酸ナトリウム	3 6	5. 8
参考例 1	乳糖	2 5	1. 7
	D-マンニトール	2 4	1. 6
	D-ソルビトール	8 8 以上*1	2 0 9 0 以上
	還元麦芽糖水アメ	7 9	4 8 8
	還元乳糖	7 4	2 1 8
	ブドウ糖	8 3	2 8 2
	白糖	7 8	1 1 2 0

注) \* 1 溶解度が大きく、飽和溶液の調製が困難であった。

## 試験例 2

試験例 2 として、エリスリトール、トレハロース（含水結晶、（株）林原商事）、キシリトール及びマルトース（無水結晶、日本食品化工（株））を用いて、25℃、相対湿度75%の条件で7日間保存し、それぞれの吸湿増量（%）を測定した。また、参考例 2 として、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム及びクロスカルメロースナトリウムを用いて、試験例 2 と同様に吸湿増量（%）を測定した。なお、あらかじめ乾燥器にて80℃で1時間乾燥したものを試料として用いた。



表 2

	試 料	25°C, 75%開放, 7日
試験例 2	エリスリトール	0. 0 3 %
	トレハロース	0. 9 9 %
	キシリトール	0. 0 5 %
	マルトース	0. 0 6 %
参考例 2	トウモロコシデンプン	8. 5 3 %
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 4. 0 9 %
	カルメロース	1 1. 5 5 %
	カルメロースカルシウム	1 7. 4 9 %
	クロスカルメロースナトリウム	2 1. 0 7 %

表 2 から明らかなように、エリスリトール、トレハロース、キシリトール、マルトースはほとんど吸湿しないが、参考例 2 の水膨潤性崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウムは、吸湿性があり、10～20%の吸湿増量を示した。

#### 実施例 1

流動層造粒乾燥機に、乳糖及びトウモロコシデンプンを表 2 に記載の実施例 1-1～1-3 の処方で添加し、3 分間混合した後、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC<sub>L</sub>、日本曹達（株））の 5 w/v % 水溶液 100 ml を用いてスプレー圧 1.5 kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度 15 ml/分 で造粒を行った。乾燥後、16 メッシュ篩（1000 μm）で篩過した。これに、エリスリトール〔日研化学（株）製：42 メッシュ（350 μm）通過品〕及びステアリン酸マグネシウムを、表 3 に記載の実施例 1-1～1-3 の処方で添加し、混合した。次に、単発打錠機を用いて、10 mm φ 隅角平面の杵で、錠剤重量 400 mg、打錠圧

力として低圧～高圧の３種類の打錠圧力で打錠した。また、表３に記載の比較例１の処方により、実施例１と同様に操作し、打錠し、比較例とした。得られた錠剤について崩壊試験を行った。結果を表４及び図１に示す。

表 3

処 方	実 施 例			比較例
	1 - 1	1 - 2	1 - 3	1
乳糖	2 4 7	2 1 9	1 9 1	2 7 5
トウモロコシデンプン	1 0 6	9 4	8 2	1 1 8
エリスリトール	4 0	8 0	1 2 0	—
ヒドロキシプロピルセルロース	5	5	5	5
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2	2
合計	4 0 0	4 0 0	4 0 0	4 0 0

注) 処方中の数値の単位はgである。

表 4

	打 錠 圧	重 量 (g)	硬 度 (kg)	崩壊時間 (分)
実施例 1-1	5 3 0	4 0 2	2. 0	3. 2
	1 0 7 5	4 0 0	4. 9	2. 8
	1 4 5 0	4 0 0	8. 0	3. 3
実施例 1-2	5 2 0	4 0 0	1. 3	1. 8
	1 1 0 0	4 0 3	4. 2	1. 5
	1 5 1 5	4 0 4	6. 6	2. 0
実施例 1-3	5 0 5	4 0 2	1. 0	1. 2
	1 0 0 0	4 0 1	2. 9	1. 3
	1 6 0 0	3 9 9	5. 0	1. 3
比較例 1	5 2 5	4 0 2	2. 6	3. 3
	1 0 5 0	4 0 4	6. 8	3. 4
	1 4 7 5	4 0 0	1 0. 4	3. 4

表 4 及び図 1 から明らかなように、実施例 1-1～1-3 は、比較例 1 に比べ崩壊時間が短縮した。また、エリスリトールの配合量が多くなるに従って、崩壊時間の短縮効果が認められた。

#### 実施例 2

流動層造粒乾燥機に、エテンザミド及びトウモロコシデンプンを表 5 に記載の実施例 2 の処方で添加し、3 分間混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 5 w/v % 水溶液 2 0 0 m l を用いて、スプレー圧 1. 5 k g / c m<sup>2</sup>、スプレー液速度 1 5 m l / 分で造粒を行った。乾燥後、1 6 メッシュ篩で篩過した。これに、エリスリトール及びステアリン酸マグネシウムを表 5 に記載の実施例 2 の処方で添加し、混合した。次に、単発打錠機を用いて、1 0 m m φ 隅角平面の杵で、錠剤重量 4 0 0 m g、打錠圧力として低圧～高圧の 3 種類の打錠圧力で打錠した。

また、表 5 に記載の比較例 2 - 1 及び 2 - 2 の処方により、実施例 2 と同様に操作し、打錠し、比較例とした。得られた錠剤について、崩壊試験を行った。結果を表 6 及び図 2 に示す。

表 5

処 方	実施例 2	比較例 2 - 1	比較例 2 - 2
エテンザミド	2 5 0	2 5 0	2 5 0
トウモロコシデンプン	5 6	1 3 6	5 6
エリスリトール	8 0	—	—
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	8 0
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0	1 0	1 0
ステアリン酸マグネシウム	4	4	4
合計	4 0 0	4 0 0	4 0 0

注) 処方中の数値の単位は g である。

表 6

	打 錠 圧	重 量 (g)	硬 度 (kg)	崩壊時間 (分)
実施例 2	5 2 5	4 0 4	4. 1	1. 7
	1 0 4 0	4 0 5	8. 1	2. 5
	1 5 5 0	4 0 6	1 1. 8	3. 3
比較例 2 - 1	5 1 5	4 0 1	3. 5	1 4. 6
	1 0 3 5	4 0 0	8. 2	1 8. 7
	1 5 5 0	4 0 3	1 2. 3	1 3. 7
比較例 2 - 2	5 4 0	4 0 9	3. 0	2. 4
	1 0 6 5	4 0 4	7. 9	4. 2
	1 5 3 0	4 0 4	1 1. 2	7. 0

表 6 及び図 2 から明らかなように、実施例 2 は、比較例 2-1 に比べ崩壊時間の短縮効果が認められた。また、水膨潤性の崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを配合した比較例 2-2 と比較して、同等以上の崩壊時間の短縮効果が認められた。

### 実施例 3

流動層造粒乾燥機に、トラネキサム酸及びトウモロコシデンプンを表 7 に記載の実施例 3 の処方で添加し、3 分間混合した後、ポリビニールアルコール（部分けん化物、PVA<sub>205s</sub>、クラレ（株））の 5 w/v % 水溶液 100 ml を用いて、スプレー圧 1.5 kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度 15 ml/分で造粒を行った。乾燥後、16 メッシュ篩で篩過した。これに、エリスリトール及びステアリン酸マグネシウムを表 7 に記載の実施例 3 の処方で添加し、混合した。次に、単発打錠機を用いて、10 mm φ 隅角平面の杵で、錠剤重量 400 mg、打錠圧力として低圧～高圧の 3 種類の打錠圧力で打錠した。また、表 7 に記載の比較例 3-1 及び 3-2 の処方により、実施例 3 と同様に操作し、打錠し、比較例とした。得られた錠剤について、崩壊試験を行った。結果を表 8 及び図 3 に示す。

表 7

処 方	実施例 3	比較例 3-1	比較例 3-2
トラネキサム酸	250	250	250
トウモロコシデンプン	63	143	63
エリスリトール	80	—	—
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	80
ポリビニールアルコール	5	5	5
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2
合計	400	400	400

注) 処方中の数値の単位は g である。

表 8

	打 錠 圧 (kg/杵)	重 量 (g)	硬 度 (kg)	崩壊時間 (分)
実施例 3	5 3 0	4 0 3	1. 3	1. 3
	1 0 1 5	4 0 7	2. 6	0. 9
	1 5 3 0	4 1 3	3. 7	1. 5
比較例 3-1	5 0 0	4 0 1	1. 3	2. 6
	1 0 1 5	4 0 3	3. 0	3. 1
	1 5 1 5	4 0 8	4. 5	3. 7
比較例 3-2	5 1 0	4 0 1	2. 6	0. 9
	1 0 3 0	4 0 2	5. 7	1. 9
	1 5 3 5	4 0 6	8. 0	3. 4

表 8 及び図 3 から明らかなように、実施例 3 は、比較例 3-1 に比べ崩壊時間の短縮効果が認められた。また、水膨潤性の崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを配合した比較例 3-2 と比較して、同等の崩壊時間の短縮効果が認められた。

#### 実施例 4

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール及びトウモロコシデンプンを表 9 に記載の実施例 4 の処方で添加し、3 分間混合した後、水 8 0 0 mℓ を用いて、スプレー圧 2. 0 k g / c m<sup>2</sup>、スプレー液速度 2 0 mℓ / 分で造粒を行った。乾燥後、1 6 メッシュ篩で篩過した。これに、ステアリン酸マグネシウムを 0. 5 重量% 添加し、混合した。次に、単発打錠機を用いて、1 0 mm φ 隅角平面の杵で、錠剤重量 4 0 0 m g、打錠圧力 3 0 0 ~ 1 3 0 0 k g / 杵で打錠した。得られた錠剤について、崩壊試験、口腔内崩壊試験を行った。結果を表 1 0 に示す。

#### 実施例 5

実施例 4 のエリスリトールをトレハロース（含水結晶、（株）林原商事）に代

え、表 9 に記載の実施例 5 の処方で、実施例 4 と同様の操作を行った。得られた錠剤について崩壊試験、口腔内崩壊試験を行った。結果を表 10 に示す。

#### 実施例 6

実施例 4 のエリスリトールをキシリトール（東和化成工業（株））に代え、表 9 に記載の実施例 6 の処方で、実施例 4 と同様の操作を行った。得られた錠剤について崩壊試験、口腔内崩壊試験を行った。結果を表 10 に示す。

#### 実施例 7

実施例 4 のエリスリトールをマルトース（無水結晶、日本食品化工（株））に代え、表 9 に記載の実施例 7 の処方で、実施例 4 と同様の操作を行った。得られた錠剤について崩壊試験、口腔内崩壊試験を行った。結果を表 10 に示す。

#### 比較例 4

実施例 4 のエリスリトールをD-ソルビトール（東和化成工業（株））に代え、表 9 に記載の比較例 4 の処方で、実施例 4 と同様の操作を行った。得られた錠剤について崩壊試験、口腔内崩壊試験を行った。結果を表 10 に示す。

#### 比較例 5

実施例 4 のエリスリトールを還元麦芽糖水アメ（東和化成工業（株））に代え、表 9 に記載の比較例 5 の処方で、実施例 4 と同様の操作を行った。得られた錠剤について崩壊試験、口腔内崩壊試験を行った。結果を表 10 に示す。

表 9

処 方	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	比較例 4	比較例 5
トウモロコシデンプン	2 4 0	2 4 0	2 4 0	2 4 0	2 4 0	2 4 0
エリスリトール	5 6 0	—	—	—	—	—
トレハロース	—	5 6 0	—	—	—	—
キシリトール	—	—	5 6 0	—	—	—
マルトース	—	—	—	5 6 0	—	—
D-ソルビトール	—	—	—	—	5 6 0	—
還元麦芽糖水溶液	—	—	—	—	—	5 6 0
合計	8 0 0	8 0 0	8 0 0	8 0 0	8 0 0	8 0 0

注) 処方中の数値の単位は g である。

表 1 0

	打 錠 圧 (kg/杵)	重 量 (g)	硬 度 (kg)	崩壊時間 (秒)	口腔内崩壊時間 (秒)
実施例 4	1 0 9 1	4 0 0	4 . 0	1 6	1 5 ~ 2 2
実施例 5	4 5 0	4 1 2	2 . 8	5 3	5 0 ~ 6 0
実施例 6	8 5 0	4 0 0	1 . 8	4 3	5 1 ~ 7 8
実施例 7	7 3 0	3 9 8	0 . 6	4 0	2 1 ~ 2 6
比較例 4	1 1 0 0	4 0 6	2 . 0	4 6	7 0 ~ 1 4 5
比較例 5	9 6 0	4 1 2	2 . 3	1 0 8	7 2 ~ 1 5 9

表 1 0 から明らかなように、実施例 4 ~ 7 は、比較例 4 ~ 5 に比べ、崩壊時間が比較的速く、特に口腔内崩壊時間については大きな短縮効果が認められた。このことから、エリスリトール、トレハロース、キシリトール、マルトースは、口腔内で速やかに崩壊する固体製剤の崩壊剤として優れているといえる。



### 実施例 8

流動層造粒乾燥機に、エテンザミド、トウモロコシデンプン及びエリスリトールを表 11 に記載の実施例 8 の処方で添加し、3 分間混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 5 w/v % 水溶液 200 ml を用いて、スプレー圧 1.5 kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度 15 ml/分 で造粒を行った。乾燥後、16 メッシュ篩で篩過した。これに、ステアリン酸マグネシウムを表 11 に記載の実施例 8 の処方で添加し、混合した。次に、単発打錠機を用いて、10 mm φ 隅角平面の杵で、錠剤重量 400 mg、打錠圧力として 100 ~ 800 kg/杵 で打錠した。得られた錠剤について、崩壊試験を行い、さらに吸湿条件下での安定性試験を行った。結果を表 12 及び表 13 に示す。

### 実施例 9

実施例 8 のエリスリトールをトレハロースに代え、表 11 に記載の実施例 9 の処方で、実施例 8 と同様の操作を行った。得られた錠剤について崩壊試験を行い、さらに吸湿条件下での安定性試験を行った。結果を表 12 及び表 13 に示す。

### 比較例 6

実施例 8 のエリスリトールをクロスカルメロースナトリウムに代え、表 11 に記載の比較例 6 の処方で、実施例 8 と同様の操作を行った。得られた錠剤について崩壊試験を行い、さらに吸湿条件下での安定性試験を行った。結果を表 12 及び表 13 に示す。

表 1 1

処 方	実施例 8	実施例 9	比較例 6
エテンザミド	2 5 0	2 5 0	2 5 0
トウモロコシデンプン	5 6	5 6	1 1 6
エリスリトール	8 0	—	—
トレハロース	—	8 0	—
クロスカルメロースナトリウム	—	—	2 0
ヒドロキシプロピルモルコース	1 0	1 0	1 0
ステアリン酸マグネシウム	4	4	4
合計	4 0 0	4 0 0	4 0 0

注) 処方中の数値の単位は g である。

表 1 2

		打 錠 圧 (kg/杵)	重 量 (g)	硬 度 (kg)	崩壊時間 (秒)
実施例 8	①	3 9 0	4 0 5	7. 7	2. 0
	②	6 8 0	4 0 1	1 1. 8	2. 5
実施例 9	①	1 5 0	4 0 9	3. 9	7. 8
	②	3 0 0	4 0 8	7. 0	1 1. 7
比較例 6	①	2 9 0	4 0 7	3. 5	1 1. 9
	②	6 0 0	4 0 9	7. 3	1 1. 1

表 1 3

		開始時	25°C, 75% 開放 7 日	40°C, 75% 開放 7 日
実施例 8-②	硬度 (kg)	1 1. 8	1 1. 0	9. 6
	崩壊時間 (分)	2. 5	2. 5	2. 5
	吸湿増量 (%)	—	1. 3	0. 4
	錠径 (mm)	1 0. 0 6	1 0. 1 2	1 0. 1 2
	錠厚 (mm)	4. 5 6	4. 6 5	4. 7 0
	体積膨張率 (%)	—	3. 3	3. 7
実施例 9-②	硬度 (kg)	7. 0	6. 2	4. 8
	崩壊時間 (分)	1 1. 7	8. 3	1 0. 2
	吸湿増量 (%)	—	1. 2	0. 4
	錠径 (mm)	1 0. 0 6	1 0. 0 2	1 0. 1 0
	錠厚 (mm)	4. 9 7	5. 0 3	5. 0 4
	体積膨張率 (%)	—	0. 4	2. 1
比較例 6-②	硬度 (kg)	7. 3	4. 3	3. 2
	崩壊時間 (分)	1 1. 1	1 0. 7	1 0. 9
	吸湿増量 (%)	—	3. 0	1. 5
	錠径 (mm)	1 0. 0 9	1 0. 2 8	1 0. 2 5
	錠厚 (mm)	4. 8 2	5. 0 6	5. 0 4
	体積膨張率 (%)	—	9. 0	7. 9

表 1 2 から明らかなように、実施例 8 及び 9 は、水膨潤性の崩壊剤であるクロスカルメロースナトリウムを配合した比較例 6 と比較して、同等以上の崩壊時間の短縮効果が認められた。また、吸湿条件下での安定性については、表 1 3 から明らかなように、実施例 8 及び 9 は、比較例 6 と比較して、硬度低下、吸湿増量、体積膨張率のいずれも小さく、良好な安定性を示した。なお、実施例 8 及び 9 の

エリスリトール及びトレハロースは吸湿性を有しないが、処方中に配合しているトウモロコシデンプンが吸湿してわずかに体積膨張を示したものである。

#### 産業上の利用可能性

本発明の崩壊剤を含む固形製剤は、従来から用いられている水膨潤性の崩壊剤と同等以上の崩壊時間の短縮効果を示す。また、本発明の崩壊剤は膨潤性を有しないため、経時的な吸湿による体積膨張が生じないことから、とりわけ、フィルムコーティング錠や糖衣錠の経時安定性が向上する。さらには、口腔内で速やかに崩壊又は溶解する成形物やチュアブル錠、顆粒剤、散剤に適用した場合、口腔内でザラツキ感がなく、速やかに溶解するため、服用性の優れた固形製剤とすることができる。また、本発明の崩壊剤を含む固形製剤は、工程数が多い等の複雑な製造法を必要とせず、一般的な製造法で製造することができ、経済的で工業生産性の高いものである。

## 請 求 の 範 囲

1. 室温で固体であり、37℃における水に対する溶解度が30重量%以上で、かつ、37℃における飽和水溶液の粘度が50 mPa・s以下である物質を含有する崩壊剤。
2. エリスリトール、トレハロース、キシリトール及びマルトースからなる群より選ばれる1種又は2種以上の物質を含有する崩壊剤。
3. 請求項1または2記載の崩壊剤を含有する固形製剤。
4. 室温で固体であり、37℃における水に対する溶解度が30重量%以上で、かつ、37℃における飽和水溶液の粘度が50 mPa・s以下である物質を含有する崩壊剤の含有量が、固形製剤の全重量に対して、5～99重量%である固形製剤。
5. エリスリトール、トレハロース、キシリトール及びマルトースからなる群より選ばれる1種又は2種以上の物質を含有する崩壊剤の含有量が、固形製剤の全重量に対して、5～99重量%である固形製剤。

図1. 実施例1における硬度と崩壊時間の関係

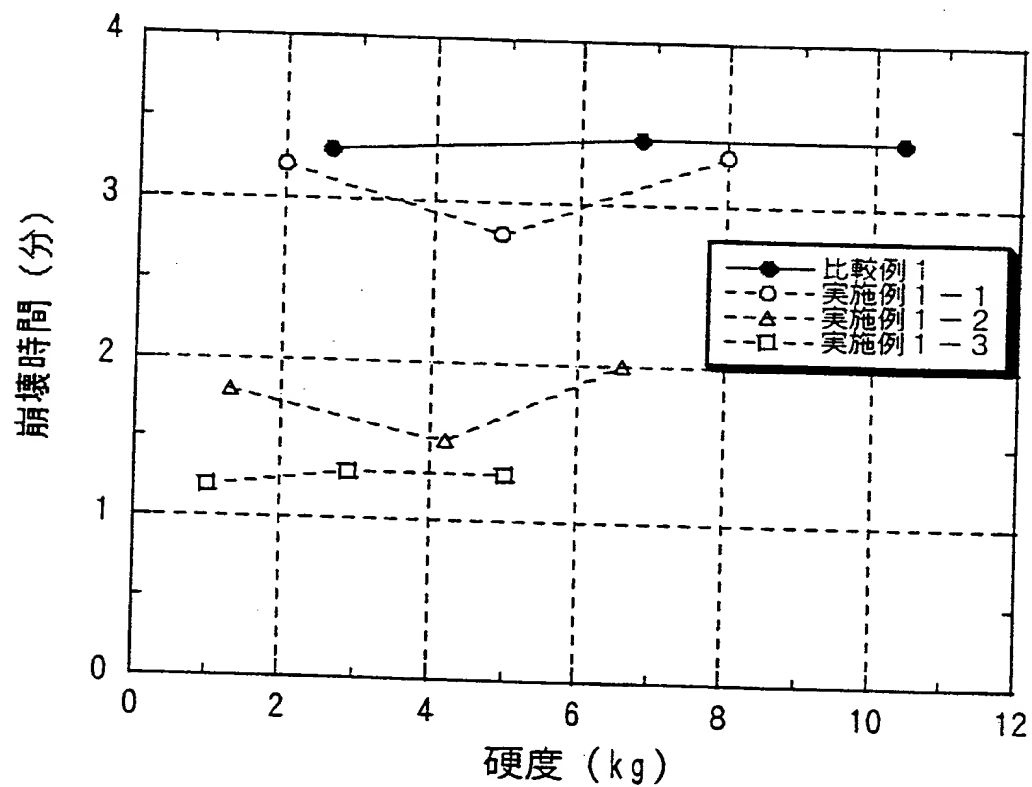


図 2. 実施例 2 における硬度と崩壊時間の関係

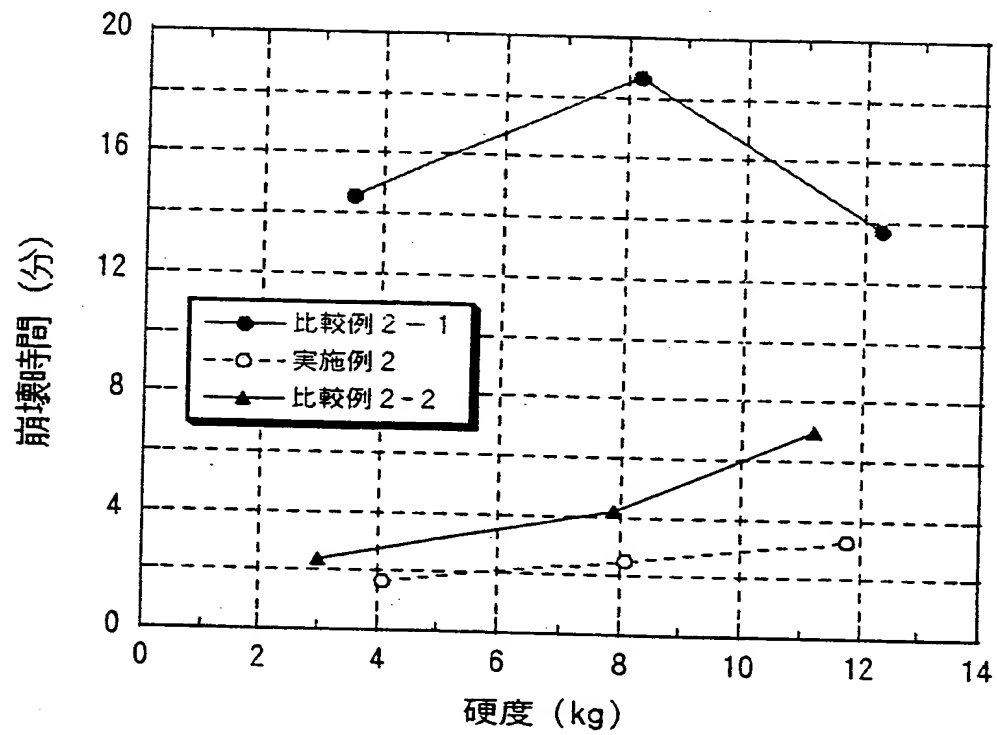
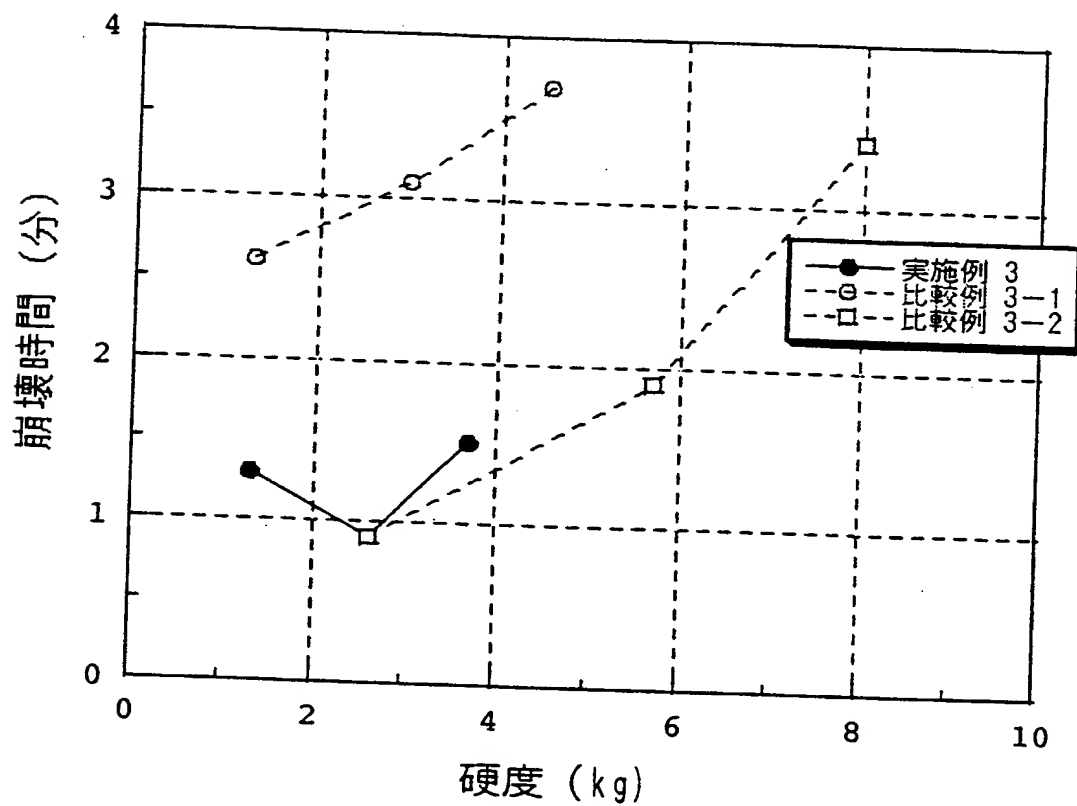


図 3. 実施例3における硬度と崩壊時間の関係





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00083

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K47/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 9-48726, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18. 02. 97) (Family: none)	1-5
A	JP, 8-310969, A (Lion Corp.), 26 November, 1996 (26. 11. 96) (Family: none)	1-5
A	JP, 5-221853, A (Lion Corp.), 31 August, 1993 (31. 08. 93) (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
1 March, 1999 (01. 03. 99)

Date of mailing of the international search report  
9 March, 1999 (09. 03. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00083

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K47/26

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K47/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 9-48726, A (田辺製薬株式会社), 18.2月.1997 (18.02.97) & (ファミリーなし)	1-5
A	J P, 8-310969, A (ライオン株式会社), 26.11月.1996 (26.11.96) & (ファミリーなし)	1-5
A	J P, 5-221853, A (ライオン株式会社), 31.8月.1993 (31.08.93) & (ファミリーなし)	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.03.99

国際調査報告の発送日

09.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二

4C

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452